



**GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA
PARA EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA
DEGENERACIÓN MACULAR RELACIONADA A LA
EDAD**

GUÍA EN VERSIÓN CORTA

GPC N° 22

2019

SEGURO SOCIAL DE SALUD - ESSALUD

Fiorella Molinelli Aristondo

Presidente Ejecutivo, EsSalud

Alfredo Barredo Moyano

Gerente General, EsSalud

INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN - IETSI

Patricia Pimentel Álvarez

Directora del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación

Fabián Fiestas Saldarriaga

Gerente de la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

Víctor Javier Suárez Moreno

Gerente de la Dirección de Investigación en Salud

Héctor Miguel Garavito Farro

Gerente de la Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia

Raúl Alonso Timaná Ruiz

Asesor del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación

Grupo elaborador

- Cáceres del Carpio, Javier Héctor. Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, EsSalud
- Cañote Flores, Renzo. Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, EsSalud
- Luján Donayre, Vanessa Cinthia. Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, EsSalud
- Izarra Bejarano, Bertha Yesenia. Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren, EsSalud
- Trelles Burneo, Fabio Darvi. Hospital II Lima Norte Callao “Luis Negreiros Vega”, EsSalud.
- Cajo Castañeda, Jesús Manuel. Hospital III Suárez Angamos, EsSalud.
- Pacheco Barrios, Kevin Arturo. IETSI, EsSalud
- Montes Alvis, José Manuel. IETSI, EsSalud
- Timaná Ruiz, Raúl Alonso. IETSI, EsSalud

Revisor Clínico

Dra. Salvador Salvador, Fiorella. Médica Oftalmóloga.

Alta Especialidad en Medicina - Retina y Vítreo, Universidad Nacional Autónoma de México
Instituto Mexicano de Oftalmología (IMO).

Dr. Arias Gómez, Alejandro. Médico Oftalmólogo.

Alta Especialidad en Retina y Vítreo, Universidad Nacional Autónoma de México
Instituto Mexicano de Oftalmología (IMO).

Revisor Metodológico

Dr. Taype Rondán, Álvaro Renzo. Médico Epidemiólogo.

Maestría en Ciencias en Investigación Epidemiológica, Universidad Peruana Cayetano Heredia.
Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación IETSI – ESSALUD.

Revisor Externo

Dra. García Franco, Renata del Carmen. Médica Oftalmóloga. Alta Especialidad en Retina y Vítreo. Jefa del Servicio de Retina y Vítreo Instituto Mexicano de Oftalmología (IMO). Instituto de Retina del Bajío (INDEREB).

Financiamiento

Este documento técnico ha sido financiado por el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI), EsSalud, Perú.

Citación

Este documento debe ser citado como: “Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación. Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de la Degeneración Macular Relacionada a la Edad”: Guía en Versión Corta. Lima: EsSalud; 2019.

Agradecimientos

Grández Urbina, José Antonio

Pichardo Rodríguez, Rafael Martín

Carrera Acosta, Lourdes del Rocío

Mancilla Caceres, Karla

Datos de contacto

Timaná Ruiz, Raúl Alonso

Correo electrónico: raul.timana@essalud.gob.pe – rtimamar@gmail.com

Teléfono: (+511) 265 6000, anexo 1953

Tabla de contenido

I. FINALIDAD.....	6
II. OBJETIVOS.....	6
III. ÁMBITO DE APLICACIÓN.....	6
IV. PROCESO O PROCEDIMIENTO A ESTANDARIZAR.....	6
V. CONSIDERACIONES GENERALES.....	7
VI. CONSIDERACIONES ESPECÍFICAS.....	8
a. DIAGNÓSTICO.....	8
Pregunta 1: En personas mayores de 50 años, ¿cómo se debería diagnosticar y clasificar la DMRE?.....	8
b. INTERVENCIONES PREVENTIVAS.....	9
Pregunta 2: En personas con DMRE, ¿qué intervenciones deben usarse para prevenir la progresión de la enfermedad?.....	9
c. TRATAMIENTO DE ELECCIÓN.....	9
Pregunta 3: En personas con DMRE exudativa, ¿se debería utilizar antiangiogénicos para el tratamiento de la enfermedad?.....	9
d. TRATAMIENTO ADYUVANTE.....	10
Pregunta 4: En personas con DMRE exudativa, ¿se debería utilizar la terapia fotodinámica como tratamiento adyuvante?.....	10
Pregunta 5: En personas con DMRE exudativa, ¿se debería utilizar corticoides intravítreos como tratamiento adyuvante?.....	10
e. SEGUIMIENTO.....	10
Pregunta 6: En personas con DMRE, ¿cuál es la mejor estrategia de seguimiento de la enfermedad?.....	10
f. COMPLICACIONES.....	11
g. CRITERIOS DE REFERENCIA Y CONTRARREFERENCIA.....	11
h. FLUJOGRAMAS DE MANEJO.....	12
VII. ANEXOS.....	13
Anexo N° 1: Lista de recomendaciones y puntos de buenas prácticas clínicas.....	13
Anexo N° 2: Desarrollo metodológico.....	16
Anexo A.....	24
Anexo B.....	27
Anexo C.....	30
VIII. REFERENCIAS.....	32

**GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA
PARA EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA
DEGENERACIÓN MACULAR RELACIONADA A LA EDAD
VERSIÓN CORTA**

I. FINALIDAD

- Contribuir a reducir la morbilidad, las complicaciones y mejorar la calidad de vida de los pacientes con DMRE.

II. OBJETIVOS

- Brindar recomendaciones basadas en evidencia para el adecuado diagnóstico y tratamiento de los pacientes con DMRE.

III. ÁMBITO DE APLICACIÓN

Población objetivo

- Pacientes mayores de 50 años con sospecha de degeneración macular relacionada a la edad (DMRE).
- No se incluyen pacientes con: Proliferación Angiomatosa Retiniana (RAP) y Vasculopatía Coroidea Polipoidea (VCP).

La guía está dirigida al personal médico y no médico, que participa en la atención multidisciplinaria del paciente con DMRE.

Las recomendaciones serán aplicadas por oftalmólogos, retinólogos, médicos residentes de oftalmología, médicos gestores, enfermeros y químicos farmacéuticos, en todos los niveles de atención de EsSalud. Asimismo, podrá ser utilizada como referencia por estudiantes de profesiones relacionadas al ámbito de la salud y pacientes.

El ámbito asistencial incluye los servicios de oftalmología o unidades de retina, en lo que corresponda a cada nivel, de EsSalud.

IV. PROCESO O PROCEDIMIENTO A ESTANDARIZAR

a. Nombre y código de CIE-10

- Degeneración macular relacionada a la edad (H35.3)

V. CONSIDERACIONES GENERALES

a. DEFINICIÓN

La degeneración macular relacionada a la edad (DMRE, en inglés AMD) es una importante causa de disminución de agudeza visual y ceguera irreversible en pacientes de edad avanzada (típicamente mayores de 50 años) (1). De etiología multifactorial aún poco clara, es una enfermedad degenerativa que afecta la mácula y resulta primariamente en pérdida de la visión central.

Existe mayor información sobre la epidemiología de DMRE en países desarrollados: en EE.UU. se ha estimado que 1.75 millones de personas mayores de 40 años presentan signos de DMRE (DMRE neovascular o atrofia geográfica) en un ojo; y 7.3 millones de personas presentan signos de enfermedad de alto riesgo en uno o ambos ojos (2). Un metaanálisis encontró mayor prevalencia de DMRE temprana (11.2%) y a cualquier edad (12.3%) en población de etnicidad europea a comparación de otras etnias; siendo mayor el diagnóstico de DMRE en las regiones de Europa (18.3%) y Norteamérica (14.3%) (3). Hay menos información de DMRE en países en vías de desarrollo: el reporte de la Organización Mundial de la Salud (OMS) del 2010 estima 3.2 millones con ceguera, y 26.6 con limitaciones visuales; el 1% se atribuye a DMRE, retinopatía diabética y otros, sin embargo, el 18% no tiene causa identificada(4). Esta aparente baja prevalencia puede estar relacionada a la poca disponibilidad de evaluaciones para confirmar la enfermedad (tomografía de coherencia óptica, angiografía, etc.), por lo que en Latinoamérica y el Caribe la evaluación de DMRE es limitada, y subreportada (5).

Una revisión de 15 estudios en países de América Latina evaluó la prevalencia y causas de visión funcional limitada (FLV) en pacientes de 50 años o más; en promedio 1.6% de la población tuvo FLV, y en 26% de ellos la principal causa fue clasificada como DMRE (6). En Sao Paulo, se reportó que, en mayores de 50 años, la prevalencia fue 16.4% de ceguera por DMRE (7). En una muestra representativa de la población peruana, un estudio sobre ceguera reportó que 11.5% de casos eran causados por DMRE (8). Otros estudios han evaluado poblaciones específicas con resultados heterogéneos, reportándose 3.1% en localidades cubanas (9), y 24.1% en una población peruana de pacientes en hemodiálisis (10).

VI. CONSIDERACIONES ESPECÍFICAS

RECOMENDACIONES Y PUNTOS DE BUENAS PRÁCTICAS CLÍNICAS EN DEGENERACIÓN MACULAR RELACIONADA A LA EDAD

a. DIAGNÓSTICO

Pregunta 1: En personas mayores de 50 años, ¿cómo se debería diagnosticar y clasificar la DMRE?

Puntos de buena práctica clínica:

1. En personas mayores de 50 años, la evaluación oftalmológica debe ser parte de la evaluación médica periódica, incluso en asintomáticos.
2. En personas mayores de 50 años, se sospechará de DMRE cuando el paciente refiera disminución aguda de la agudeza visual, presencia de escotoma central (mancha oscura en el campo visual central) y/o metamorfopsia (líneas rectas de apariencia ondulante).

Recomendación 1:

3. En personas mayores de 50 años con sospecha de DMRE, recomendamos realizar examen de fondo de ojo con dilatación pupilar (sea con lámpara de hendidura o por oftalmoscopia indirecta) como prueba diagnóstica confirmatoria.

Recomendación fuerte a favor

Calidad de la evidencia: Muy Baja (⊕⊖⊖⊖)

Puntos de buena práctica clínica:

4. La DMRE puede clasificarse como exudativa (también conocida como húmeda o con neovascularización coroidea) o no exudativa (también conocida como seca o atrófica).
5. En personas con DMRE, se sospecha de DMRE exudativa (neovascularización coroidea) cuando el paciente presenta alguno de los siguientes hallazgos en el fondo de ojo: hemorragia subretiniana, desprendimiento del epitelio pigmentario de la retina (EPR), presencia de fluido intraretinal o subretinal, fibrosis subretiniana.

Recomendación 2:

6. En personas con sospecha de DMRE exudativa (neovascularización coroidea), recomendamos realizar tomografía de coherencia óptica (OCT) como prueba diagnóstica confirmatoria.

Recomendación fuerte a favor

Calidad de la evidencia: Muy Baja (⊕⊖⊖⊖)

Puntos de buena práctica clínica:

7. En personas con DMRE con OCT no concluyente y que presenten pérdida de la agudeza visual o una nueva metamorfopsia no explicada por la evaluación oftalmológica, indicar angiofluoresceinografía retinal (AFG).

b. INTERVENCIONES PREVENTIVAS

Pregunta 2: En personas con DMRE, ¿qué intervenciones deben usarse para prevenir la progresión de la enfermedad?

Puntos de buena práctica clínica:

1. En personas con DMRE, indicar abandono del tabaco.
2. En personas con DMRE, indicar una dieta balanceada, rica en zeaxantina y luteína, presentes en general en frutas y verduras, pero con una mayor concentración en las espinacas, el brócoli y la yema de huevo. Además, indicar dieta rica en pescado de carne oscura y frutos secos (nueces, almendras), debido a su alto contenido en omega 3.
3. En personas con DMRE, con la evidencia actual no se puede emitir una recomendación sobre el uso de suplementos multivitamínicos, minerales y antioxidantes para disminuir la progresión.

c. TRATAMIENTO DE ELECCIÓN

Pregunta 3: En personas con DMRE exudativa, ¿se debería utilizar antiangiogénicos para el tratamiento de la enfermedad?

Recomendaciones:

1. En personas con DMRE exudativa, recomendamos utilizar antiangiogénicos intravítreos.
Recomendación fuerte en a favor
Calidad de la evidencia: Moderada (⊕⊕⊕⊖)

Dictamen Definitivo de Evaluación de Tecnología Sanitaria

2. En personas con DMRE exudativa, el bevacizumab intravítreo es el tratamiento de primera línea.

Puntos de buena práctica clínica:

3. Iniciar el tratamiento con bevacizumab intravítreo en personas con DMRE exudativa con pérdida de la agudeza visual aguda o subaguda y que no tengan daño estructural permanente de la fovea (atrofia o cicatriz fibrosa).
4. Con respecto al uso de bevacizumab fuera de la etiqueta:
 - Realizar el consentimiento informado antes de su aplicación.
 - Aplicar 1.25 mg en 0.05 ml por inyección intravítrea.
 - Considerar usar el esquema: Tres dosis de carga con intervalo mensual, seguido de la aplicación del fármaco según necesidad (PRN) a criterio del médico tratante.
 - Seguir el protocolo de preparación y administración elaborado por IETSI EsSalud.
5. En personas con DMRE exudativa con atrofia o cicatriz fibrosa, considerar el tratamiento con bevacizumab intravítreo solo si se espera un beneficio en la función visual general de la persona (si el ojo afectado es el de mejor agudeza visual).

d. TRATAMIENTO ADYUVANTE

Pregunta 4: En personas con DMRE exudativa, ¿se debería utilizar la terapia fotodinámica como tratamiento adyuvante?

Recomendaciones:

1. En personas con DMRE exudativa, recomendamos no utilizar terapia fotodinámica como tratamiento adyuvante, para el manejo de la enfermedad.

Recomendación fuerte en contra

Calidad de la evidencia: Moderada (⊕⊕⊕⊖)

Pregunta 5: En personas con DMRE exudativa, ¿se debería utilizar corticoides intravítreos como tratamiento adyuvante?

Recomendaciones:

1. En personas con DMRE exudativa, recomendamos no utilizar corticoides intravítreos como tratamiento adyuvante, para el manejo de la enfermedad.

Recomendación fuerte en contra

Calidad de la evidencia: Muy baja (⊕⊖⊖⊖)

e. SEGUIMIENTO

Pregunta 6: En personas con DMRE, ¿cuál es la mejor estrategia de seguimiento de la enfermedad?

Puntos de buena práctica clínica:

1. En personas con DMRE, aconsejar que acuda lo antes posible a su establecimiento de salud para evaluación oftalmológica si presenta alguno de los siguientes signos de alarma en el ojo afectado o contralateral:
 - Disminución aguda de la agudeza visual
 - Nueva metamorfopsia
 - Nuevo escotoma central

Recomendación 1:

2. En personas con DMRE no exudativa, recomendamos indicar la realización de automonitoreo para la detección de progresión de síntomas.

Recomendación fuerte a favor

Calidad de la evidencia: Baja (⊕⊕⊖⊖)

Puntos de buena práctica clínica:

3. Este automonitoreo debe realizarse al menos una vez al mes con la cartilla de Amsler o mediante la identificación de la distorsión de los bordes rectos de objetos con los que están familiarizados (Amsler ambiental), evaluando

cada ojo por separado, con corrección (lentes de contacto o anteojos) en caso corresponda, en un entorno adecuadamente iluminado.

4. En personas con DMRE no exudativa que no puedan realizar el automonitoreo de su visión, instruir a los familiares o cuidadores sobre cómo realizar dicho monitoreo de la visión.
5. En personas con DMRE no exudativa, el intervalo de seguimiento será entre 6 a 12 meses, dependiendo de los hallazgos clínicos y según criterio del médico tratante.

Recomendación 2:

6. En personas con DMRE exudativa en tratamiento, recomendamos realizar el seguimiento con la evaluación de la agudeza visual y de la OCT.

Recomendación fuerte a favor

Calidad de la evidencia: Baja (⊕⊕⊖⊖)

Puntos de buena práctica clínica:

7. En personas con DMRE exudativa, el intervalo de seguimiento dependerá de los hallazgos clínicos y según criterio del médico tratante.

f. COMPLICACIONES

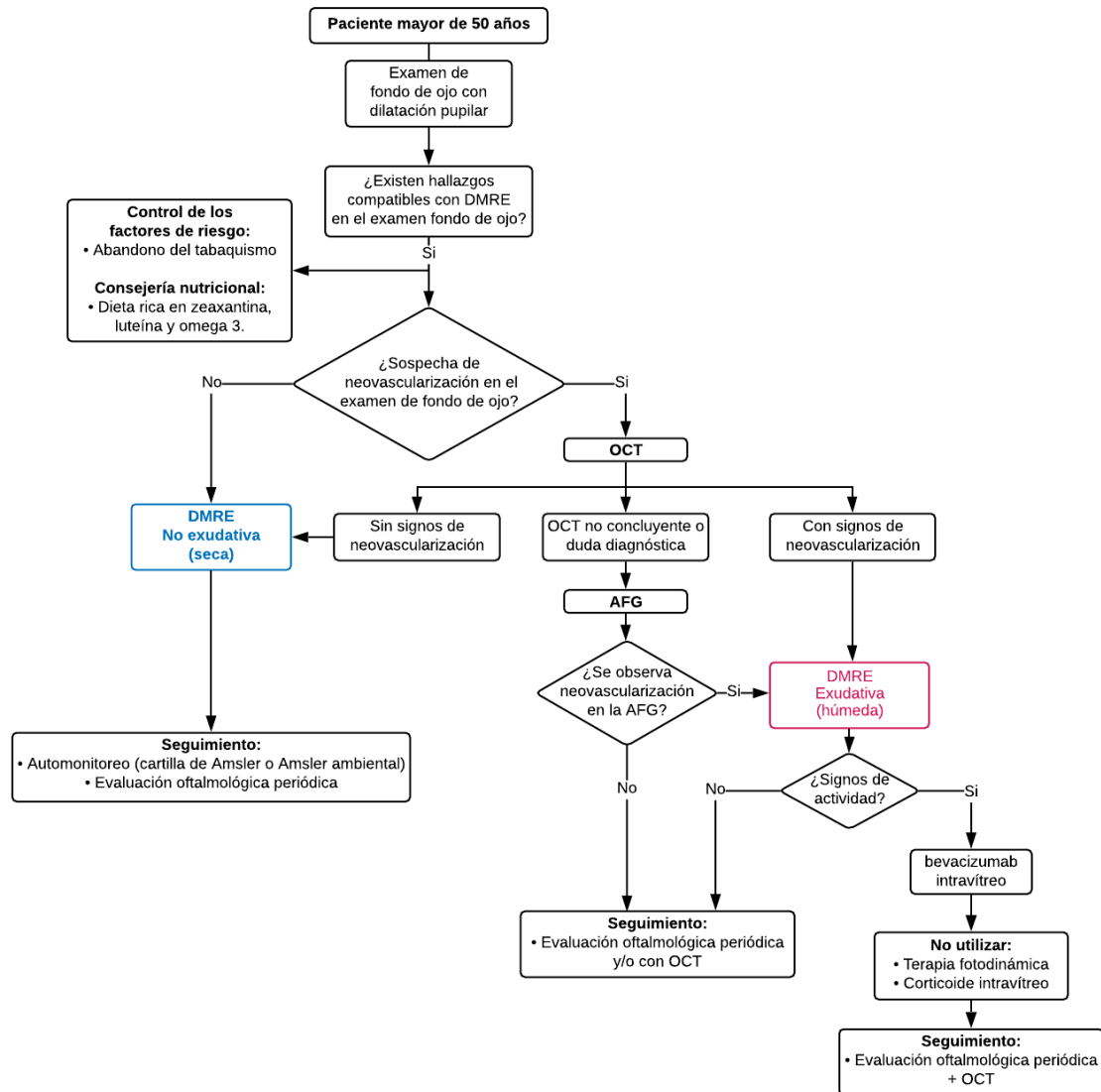
No se generaron recomendaciones con respecto a este tópico.

g. CRITERIOS DE REFERENCIA Y CONTRARREFERENCIA

No se generaron recomendaciones con respecto a este tópico.

h. FLUJOGRAMAS DE MANEJO

Flujograma del Diagnóstico y Tratamiento de la Degeneración Macular Relacionada a la Edad



NOTA: No se emitieron recomendaciones para pacientes con DMRE exudativa refractaria a tratamiento con antiangiogénicos (anti-VEGF)

DMRE: Degeneración macular relacionada a la edad

OCT: Tomografía por coherencia óptica

AFG: Angiofluoresceinografía retinal

anti-VEGF: Inhibidor del factor de crecimiento endotelial vascular

VII. ANEXOS

Anexo N° 1: Lista de recomendaciones y puntos de buenas prácticas clínicas

Enunciado	Tipo *	Certeza **
Diagnóstico		
Pregunta 1: En personas mayores de 50 años, ¿cómo se debería diagnosticar y clasificar la DMRE?		
1.1. En personas mayores de 50 años, la evaluación oftalmológica debe ser parte de la evaluación médica periódica, incluso en asintomáticos.	BPC	
1.2. En personas mayores de 50 años, se sospechará de DMRE cuando el paciente refiera disminución aguda de la agudeza visual, presencia de escotoma central (mancha oscura en el campo visual central) y/o metamorfopsia (líneas rectas de apariencia ondulante).	BPC	
1.3. En personas mayores de 50 años con sospecha de DMRE, recomendamos realizar examen de fondo de ojo con dilatación pupilar (sea con lámpara de hendidura o por oftalmoscopia indirecta) como prueba diagnóstica confirmatoria.	Recomendación fuerte a favor	Muy Baja (⊕⊖⊖⊖)
1.4. La DMRE puede clasificarse como exudativa (también conocida como húmeda o con neovascularización coroidea) o no exudativa (también conocida como seca o atrófica)	BPC	
1.5. En personas con DMRE, se sospecha de DMRE exudativa (neovascularización coroidea) cuando el paciente presenta alguno de los siguientes hallazgos en el fondo de ojo: hemorragia subretiniana, desprendimiento del epitelio pigmentario de la retina (EPR), presencia de fluido intraretinal o subretinal, fibrosis subretiniana.	BPC	
1.6. En personas con sospecha de DMRE exudativa (neovascularización coroidea), recomendamos realizar tomografía de coherencia óptica (OCT) como prueba diagnóstica confirmatoria.	Recomendación fuerte a favor	Muy Baja (⊕⊖⊖⊖)
1.7. En personas con DMRE con OCT no concluyente y que presenten pérdida de la agudeza visual o una nueva metamorfopsia no explicada por la evaluación oftalmológica, indicar angiografía fluoresceínica retinal (AFG).	BPC	
Intervenciones Preventivas		
Pregunta 2: En personas con DMRE, ¿qué intervenciones deben usarse para prevenir la progresión de la enfermedad?		
2.1. En personas con DMRE, indicar abandono del tabaco.	BPC	
2.2. En personas con DMRE, indicar una dieta balanceada, rica en zeaxantina y luteína, presentes en general en frutas y verduras, pero con una mayor concentración en las espinacas, el brócoli y la yema de huevo. Además, indicar dieta rica en pescado de carne oscura y frutos secos (nueces, almendras), debido a su alto contenido en omega 3.	BPC	
2.3. En personas con DMRE, con la evidencia actual no se puede emitir una recomendación sobre el uso de suplementos multivitamínicos, minerales y antioxidantes para disminuir la progresión de la enfermedad.	BPC	
Tratamiento de Elección		
Pregunta 3: En personas con DMRE exudativa, ¿se debería utilizar antiangiogénicos para el tratamiento de la enfermedad?		

3.1. En personas con DMRE exudativa, recomendamos utilizar antiangiogénicos intravítreos.	Recomendación fuerte a favor	Moderada (⊕⊕⊕⊖)
3.2. En personas con DMRE exudativa, el bevacizumab intravítreo es el tratamiento de primera línea.	Dictamen Definitivo de Evaluación de Tecnología Sanitaria	
3.3. Iniciar el tratamiento con bevacizumab intravítreo en personas con DMRE exudativa con pérdida de la agudeza visual aguda o subaguda y que no tengan daño estructural permanente de la fovea (atrofia o cicatriz fibrosa).	BPC	
3.4. Con respecto al uso de bevacizumab fuera de la etiqueta: <ul style="list-style-type: none"> Realizar el consentimiento informado antes de su aplicación. Aplicar 1.25 mg en 0.05 ml por inyección intravítrea. Considerar usar el esquema: Tres dosis de carga con intervalo mensual, seguido de la aplicación del fármaco según necesidad (PRN) a criterio del médico tratante. Seguir el protocolo de preparación y administración elaborado por IETSI EsSalud. 	BPC	
3.5. En personas con DMRE exudativa con atrofia o cicatriz fibrosa, considerar el tratamiento con bevacizumab intravítreo solo si se espera un beneficio en la función visual general de la persona (si el ojo afectado es el de mejor agudeza visual).	BPC	
Tratamiento Adyuvante		
Pregunta 4: En personas con DMRE exudativa, ¿se debería utilizar la terapia fotodinámica como tratamiento adyuvante?		
4.1. En personas con DMRE exudativa, recomendamos no utilizar terapia fotodinámica como tratamiento adyuvante, para el manejo de la enfermedad.	Recomendación fuerte en contra	Moderada (⊕⊕⊕⊖)
Pregunta 5: En personas con DMRE exudativa, ¿se debería utilizar corticoides intravítreos como tratamiento adyuvante?		
5.1. En personas con DMRE exudativa, recomendamos no utilizar corticoides intravítreos como tratamiento adyuvante, para el manejo de la enfermedad.	Recomendación fuerte en contra	Muy Baja (⊕⊖⊖⊖)
Seguimiento		
Pregunta 6: En personas con DMRE, ¿cuál es la mejor estrategia de seguimiento de la enfermedad?		
6.1. En personas con DMRE, aconsejar que acuda lo antes posible a su establecimiento de salud para evaluación oftalmológica si presenta alguno de los siguientes signos de alarma en el ojo afectado o contralateral: <ul style="list-style-type: none"> Disminución aguda de la agudeza visual Nueva metamorfopsia Nuevo escotoma central 	BPC	
6.2. En personas con DMRE no exudativa, recomendamos indicar la realización de automonitoreo para la detección de progresión de síntomas.	Recomendación fuerte a favor	Baja (⊕⊕⊖⊖)
6.3. Este automonitoreo debe realizarse al menos una vez al mes con la cartilla de Amsler o mediante la identificación de la distorsión de los bordes rectos de objetos con los que están familiarizados (Amsler ambiental), evaluando cada ojo por separado, con corrección (lentes de contacto o anteojos) en caso corresponda, en un entorno adecuadamente iluminado.	BPC	
6.4. En personas con DMRE no exudativa que no puedan realizar el automonitoreo de su visión, instruir a los familiares o cuidadores sobre cómo realizar dicho monitoreo de la visión.	BPC	

6.5. En personas con DMRE no exudativa, el intervalo de seguimiento será entre 6 a 12 meses, dependiendo de los hallazgos clínicos y según criterio del médico tratante.	BPC	
6.6. En personas con DMRE exudativa en tratamiento, recomendamos realizar seguimientos que incluyan la evaluación de la agudeza visual y la OCT.	Recomendación fuerte a favor	Baja (⊕⊕⊖⊖)
6.7. En personas con DMRE exudativa, el intervalo de seguimiento dependerá de los hallazgos clínicos y según criterio del médico tratante.	BPC	

* Recomendación (R) o punto de buena práctica clínica (BPC)

** La certeza de la evidencia solo se establece para las recomendaciones, mas no para los puntos de BPC

DMRE: Degeneración macular relacionada a la edad; **DMRE** atrófica o seca; **DMRE** exudativa o húmeda; **OCT:** Tomografía de coherencia óptica; **AFG:** Angiofluoresceinografía retinal; **anti-VEGF:** Inhibidor del factor de crecimiento endotelial vascular.

Anexo N° 2: Desarrollo metodológico

El desarrollo metodológico, así como todos puntos señalados en el Documento Técnico: Metodología para la elaboración de Guías de Práctica Clínica, aprobado con Resolución Ministerial 141-2015-MINSA Julio 2015 se encuentran en la Versión en Extenso y sus anexos de esta GPC. Para revisar estos documentos dirigirse a la siguiente dirección:

http://www.essalud.gob.pe/ietsi/guias_pract_clini_farmacov_tecnov.html

Tabla N° 1: Roles de los miembros del grupo elaborador de la GPC (GEG)

Nombre	Institución	Rol	Funciones
Cáceres del Carpio, Javier Héctor	Oftalmólogo retinólogo, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, EsSalud	Líder de la guía	Formulación de preguntas clínicas y preguntas PICO de la GPC. Por cada pregunta PICO: revisión de la evidencia, evaluación de la aceptabilidad y aplicabilidad de las potenciales recomendaciones, formulación de recomendaciones finales, y revisión de los borradores de la GPC.
Luján Donayre, Vanesa Cinthia	Oftalmólogo retinólogo, Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen	Experto Clínico	
Izarra Bejarano, Bertha Yesenia	Oftalmólogo retinólogo, Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren	Experto Clínico	
Trelles Burneo, Fabio Darvi	Oftalmólogo, Norte Callao "Luis Negreiros Vega", EsSalud.	Experto Clínico	
Cajo Castañeda, Jesús Manuel	Oftalmólogo, Hospital III Suárez Angamos, EsSalud.	Experto Clínico	
Pacheco Barrios, Kevin Arturo	IETSI, EsSalud	Experto Metodólogo	Por cada pregunta PICO: búsqueda, selección y evaluación y síntesis de la evidencia, construcción de tablas de perfil de evidencias de GRADE, evaluación de aceptabilidad y aplicabilidad de las potenciales recomendaciones, y redacción de la GPC.
Montes Alvis, José Manuel			
Timaná Ruiz, Raúl Alonso	IETSI, EsSalud	Coordinador del Grupo Elaborador	Planificación del desarrollo de la GPC, evaluación de aceptabilidad y aplicabilidad de las potenciales recomendaciones.

a. Conformación del Grupo Elaborador de la Guía de Práctica Clínica

La Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia del IETSI, EsSalud, conformó el Grupo Elaborador de la GPC (GEG) mediante invitaciones a expertos en la metodología de elaboración de GPC y expertos clínicos en DMRE. El GEG quedó conformado por los siguientes miembros:

- Expertos del Seguro Social de Salud
- Expertos metodólogos
- Profesionales del IETSI

b. Declaración de conflictos de intereses

Los miembros del GEG firmaron una declaración de conflictos de intereses. Los responsables de la elaboración del presente documento declaran no tener ningún conflicto de interés con relación a los temas descritos en el presente documento.

c. Formulación de las preguntas clínicas

Se elaboraron preguntas PICO (Población, Intervención, Comparador, Desenlace) conjuntamente con los expertos clínicos.

El GEG desarrolló 6 preguntas clínicas:

Preguntas clínicas para la GPC

Tema	Preguntas clínicas
Diagnóstico	Pregunta 1: En personas mayores de 50 años, ¿cómo se debería diagnosticar y clasificar la DMRE?
Intervenciones Preventivas	Pregunta 2: En personas con DMRE, ¿qué intervenciones deben usarse para prevenir la progresión de la enfermedad?
Tratamiento de Elección	Pregunta 3: En personas con DMRE exudativa, ¿se debería utilizar antiangiogénicos para el tratamiento de la enfermedad?
Tratamiento Adyuvante	Pregunta 4: En personas con DMRE exudativa, ¿se debería utilizar la terapia fotodinámica como tratamiento adyuvante?
	Pregunta 5: En personas con DMRE exudativa, ¿se debería utilizar corticoides intravítreos como tratamiento adyuvante?
Seguimiento	Pregunta 6: En personas con DMRE, ¿cuál es la mejor estrategia de seguimiento de la enfermedad?

Para profundizar en la estructura de las preguntas clínicas en formato PICO, ver la versión en extenso de la guía.

d. Identificación de desenlaces

Mediante la revisión de la literatura y reuniones con el panel de expertos clínicos, se elaboró una lista de desenlaces por pregunta clínica PICO.

Para profundizar en la calificación de los desenlaces, ver la versión en extenso de la guía.

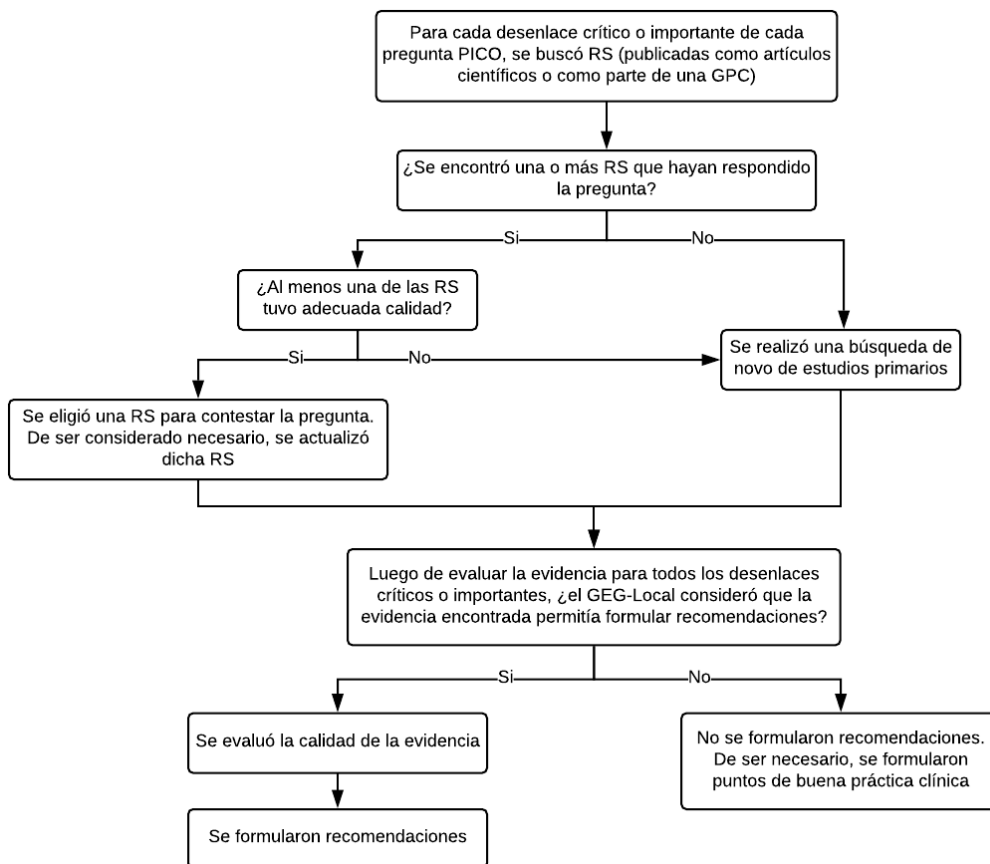
e. Búsqueda de la evidencia

Para cada pregunta PICO (en base a sus desenlaces críticos o importantes), se realizó la búsqueda y selección de la evidencia, siguiendo los siguientes pasos:

- Se buscaron revisiones sistemáticas (RS) publicadas como artículos científicos o realizadas como parte de una GPC.
- Cuando no se encontró ninguna RS de calidad aceptable a criterio del GEG, se realizó una búsqueda de novo de estudios primarios.
- Cuando se encontraron RS de calidad aceptable a criterio del GEG, se escogió una RS, la cual pudo o no ser actualizada de acuerdo a criterio del GEG.

Este proceso se muestra en la **Figura N° 1**.

Figura N° 1: Flujograma de selección de la evidencia para la formulación de recomendaciones y puntos de buenas prácticas clínicas



Para profundizar en la búsqueda de evidencia, ver la versión en extenso de la guía.

i. Búsqueda y selección de RS publicadas dentro de las GPC:

Se realizó una búsqueda sistemática con el objetivo de recolectar GPC publicadas durante los últimos 5 años (periodo 2013-2018), que hayan realizado RS y respondan alguna de las preguntas planteadas para la GPC. Esta búsqueda se realizó en diversas bases de datos, durante marzo del 2018.

En el **Anexo N° 1** de la versión en extenso se exponen las bases de datos y las estrategias de búsqueda utilizadas, así como el número de resultados obtenidos en cada base de datos y la lista de GPC recolectadas.

Se encontraron 5 GPC que abordaron el ámbito de la presente GPC, de las cuales se preseleccionaron las 3 GPC que cumplieron con realizar RS para responder al menos una de las preguntas establecidas para la GPC. Esta RS debía cumplir con las siguientes características:

- Especificar en qué bases de datos se realizó la búsqueda
- Especificar los términos de búsqueda utilizados
- Especificar los criterios de inclusión de los estudios encontrados
- Fue posible identificar todos los estudios incluidos

Listado de GPC encontradas

Institución o autor	Título	País o región	Año	Realizaron revisiones sistemáticas para responder sus preguntas clínicas
National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)	Guideline - Age-related macular degeneration: diagnosis and management.	UK	2018	Sí
Finnish National Health Institute	The Finnish national guideline for diagnosis, treatment and follow-up of patients with wet age-related macular degeneration.	Finlandia	2017	Sí
American Academy of Ophthalmology (AAO)	Retina and Vitreous Panel. "Preferred Practice Pattern Guidelines. Age-Related Macular Degeneration.	USA	2015	Sí

Seguidamente, dos metodólogos procedieron a evaluar las GPC preseleccionadas en forma independiente utilizando el instrumento AGREE-II (<http://www.agreerust.org/agree-ii/>) (11). Se discutió los ítems de AGREE-II con diferencias mayores a 2 puntos para llegar a un consenso, y un tercer metodólogo participó cuando no hubiese acuerdo. Se seleccionó aquellas GPC con un puntaje mayor de 60% en el dominio 3 (rigor metodológico), punto de corte propuesto por el Documento Técnico: Metodología para la elaboración de guías de práctica clínica del Ministerio de Salud del Perú (12).

ii. Búsqueda de RS publicadas como artículos científicos:

Para cada una de las preguntas PICO planteadas en la GPC, se realizó una búsqueda sistemática de RS que respondan la pregunta y que hayan sido publicadas como artículos científicos. Esta búsqueda fue realizada en las bases de datos Medline y CENTRAL. Posteriormente, se escogieron aquellas RS que hayan cumplido con los criterios de inclusión de cada pregunta PICO. Los términos de búsqueda y las listas de RS incluidas y excluidas para cada pregunta PICO se muestran en el **Anexo N° 2**.

iii. Selección de la evidencia para la toma de decisiones para cada pregunta:

Para cada pregunta PICO, se listaron las RS encontradas que hayan respondido dicha pregunta (ya sea RS realizadas por alguna GPC, o RS publicadas como artículos científicos). En la medida de lo posible, se prefirió aquellas RS que hayan recolectado ensayos clínicos aleatorizados (ECA).

Para cada desenlace crítico o importante, cuando no se encontraron RS de calidad aceptable a criterio del GEG, se realizó una búsqueda sistemática de novo de estudios primarios en Medline y CENTRAL (los términos de búsqueda, criterios de inclusión, y número de estudios encontrados en estas búsquedas de novo se detallan en el **Anexo N° 2**. Cuando se encontraron RS de calidad aceptable a criterio del GEG, se seleccionó una RS, que idealmente fue aquella que tuvo: la más alta calidad evaluada con AMSTAR 2 (13), la más reciente fecha en la que realizó su búsqueda bibliográfica, y el mayor número de estudios encontrados.

Una vez seleccionada una RS, el GEG decidió si era pertinente actualizar dicha RS, considerando para ello:

- El tiempo que ha transcurrido desde la búsqueda realizada por la RS y la velocidad de producción científica de estudios en el tema (2 años en aquellos temas en los que la producción científica es abundante, 5 años en aquellos temas en los que la producción científica es limitada).
- La actualidad de la pregunta (pues para algunas preguntas ya no se realizan estudios).
- La precisión o calidad de los resultados de la RS (optando por actualizar aquellas RS cuyos estimados globales fueron poco precisos o tuvieran una baja calidad de la evidencia).

Cuando se decidió que era pertinente actualizar alguna RS, se realizó una búsqueda sistemática de estudios primarios en Medline y CENTRAL, desde la fecha en la que la RS realizó su búsqueda. Los términos de búsqueda, criterios de inclusión, y número de estudios encontrados de las actualizaciones realizadas para cada pregunta se detallan en el **Anexo N° 2**.

Una vez que se definió la evidencia a usar para el desenlace en cuestión, para la toma de decisiones, se realizó lo siguiente:

- Si la RS seleccionada realizó un metaanálisis, que a consideración del GEG haya sido correctamente realizado, se usó dicho metaanálisis.

- Si la RS seleccionada no realizó un metaanálisis o realizó un metaanálisis que a consideración del GEG no haya sido correctamente realizado, se realizó un metaanálisis siempre que fuera posible realizarlo con los estudios recolectados, y siempre que fuera considerado útil contar con un metaanálisis.
- Si no se encontró ni se pudo realizar un metaanálisis, se consideró el o los estudios más representativos para la toma de decisiones. Cuando solo se contó con un estudio, se consideró dicho estudio para la toma de decisiones.

f. Evaluación del riesgo de sesgo y de la calidad de la evidencia.

i. Evaluación de riesgo de sesgo

Para cada uno de los estudios primarios seleccionados, el GEG determinó si era necesario realizar la evaluación de riesgo de sesgo. Esta evaluación fue por lo general realizada cuando la RS seleccionada no realizó la evaluación de los estudios que incluyó, o cuando la RS seleccionada realizó dicha evaluación pero ésta no fue de calidad o fue hecha para varios desenlaces y esperablemente el resultado de la evaluación cambiaría al enfocarnos en el desenlace que se estuviera evaluando (por ejemplo, el riesgo de sesgo por no realizar el cegamiento de los evaluadores sería diferente para el desenlace “dolor” que para el desenlace “muerte”).

Las evaluaciones realizadas para identificar el riesgo de sesgo de los estudios primarios se muestran en el **Anexo N° 3**.

Las herramientas usadas para evaluar el riesgo de sesgo fueron:

- Los ECA fueron evaluados usando la herramienta de riesgo de sesgo de Cochrane (14).
- Los estudios observacionales fueron evaluados usando la herramienta de Newcastle-Ottawa (15).
- Los estudios de diagnóstico fueron evaluados usando la herramienta QUADAS-2 (16).

ii. Evaluación de la certeza de la evidencia

Para evaluar la calidad de la evidencia, se siguió la metodología GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*). La calidad de la evidencia según esta metodología se basa en 9 aspectos: tipo de estudio, riesgo de sesgo, inconsistencia, evidencia indirecta, imprecisión, sesgo de publicación, tamaño de efecto, relación dosis-respuesta, y efecto de confusores (los tres últimos aspectos son evaluados en estudios observacionales) (17). Finalmente, la calidad para cada desenlace evaluado pudo ser alta, moderada, baja, y muy baja.

Significado de fuerza y dirección de las recomendaciones

Calidad de la evidencia	Significado
Alta (⊕ ⊕ ⊕ ⊕)	Es muy probable que el verdadero efecto sea similar al efecto estimado.
Moderada (⊕ ⊕ ⊕ ○)	Es probable que futuros estudios tengan un impacto importante en nuestra confianza en el estimado del efecto, y es posible que cambien el estimado.
Baja (⊕ ⊕ ○ ○)	Es muy probable que futuros estudios tengan un impacto importante en nuestra confianza en el estimado del efecto, y es probable que cambien el estimado.
Muy baja (⊕ ○ ○ ○)	El estimado del efecto no es certero

Para resumir la evaluación de la calidad de la evidencia, se usaron tablas de perfil de evidencias para cada pregunta PICO (**Anexo N° 4**). Para aquellos desenlaces para los cuales no se contó con una tabla de perfil de evidencias GRADE previa (publicada en la RS o GPC seleccionada para dicha pregunta PICO), se elaboraron estas tablas. De lo contrario, se evaluó si se podían usar estas tablas o se debían elaborar nuevas tablas. Se elaboraron nuevas tablas cuando se sospechó que la tabla previa no correspondía a nuestro contexto o presentaba inconsistencias.

En cada pregunta PICO, luego de asignar el nivel de calidad para todos sus desenlaces de interés, se le asignó a la pregunta PICO el nivel de calidad más bajo alcanzado por alguno de estos desenlaces.

g. Formulación de las recomendaciones y puntos de buenas prácticas clínicas.

Para la formulación de las recomendaciones y puntos de buenas prácticas clínicas (BPC), el GEG evaluó la evidencia recolectada para cada una de las preguntas clínicas en reuniones periódicas.

La elaboración de las recomendaciones de la presente GPC estuvo en base a la metodología GRADE. De acuerdo a esta metodología, las recomendaciones de las GPC se basan en: el balance entre efectos deseables e indeseables, la calidad de la evidencia, los valores y preferencias de los pacientes, y el uso de recursos (17). Además, para la presente GPC se evaluó la aceptabilidad y factibilidad de las recomendaciones, con miras a su implementación. Asimismo, en base a la metodología GRADE, se estableció la dirección (a favor o en contra) y la fuerza (fuerte o condicional) de cada recomendación (18)

Significado de fuerza y dirección de las recomendaciones

Fuerza y dirección de la recomendación	Significado
Fuerza de la recomendación:	
• Recomendación fuerte	El GEG cree que todos o casi todos los profesionales que revisan la evidencia disponible seguirían esta recomendación. En la formulación de la recomendación se usa el término “se recomienda”.
• Recomendación condicional	El GEG cree que la mayoría de los profesionales que revisan la evidencia disponible seguirían esta

	recomendación, pero un grupo de profesionales no la seguiría. En la formulación de la recomendación se usa el término “se sugiere”.
Dirección de la recomendación:	
• A favor	Se recomienda a favor de realizar cierta acción.
• En contra	Se recomienda en contra de realizar cierta acción.

Finalmente, se establecieron puntos de BPC (enunciados que el GEG emite estos puntos en base a su experiencia clínica), y se diseñó el flujograma que resumen las principales recomendaciones de la GPC.

Para las preguntas que, en opinión del GEG, no pudieron ser contestadas con la evidencia actual (debido a que la pregunta no podía responderse en base a evidencias, a que el contexto local para esta pregunta era tan particular que la evidencia disponible no sería útil, o a otros motivos), no se formularon recomendaciones sino puntos de BPC.

h. Validación de la Guía de Práctica Clínica.

La metodología utilizada para este propósito fue, en primer lugar, exponer los objetivos y alcances de la Guía, seguido de las preguntas y recomendaciones. En segundo lugar, se procedió a abrir la discusión con preguntas y observaciones de los expertos, las cuales fueron respondidas por el grupo expositor. En tercer lugar, se procedió a sintetizar las observaciones que se consideraron puedan aportar a la Guía. La validación se realizó con tres grupos; un grupo ampliado de expertos, un grupo de decisores, y un grupo de pacientes.

i. Revisión externa

El GEG decidió que la revisión externa se llevaría a cabo convocando a los siguientes expertos:

Dra. García Franco, Renata del Carmen. Médica Oftalmóloga. Alta Especialidad en Retina y Vítreo. Jefa del Servicio de Retina y Vítreo Instituto Mexicano de Oftalmología (IMO). Instituto de Retina del Bajío (INDEREB).

j. Actualización de la Guía

La presente Guía tiene una validez de tres años. Al acercarse el fin de ese período, se procederá a una revisión de la literatura, luego de la cual se decidirá sobre su actualización de acuerdo a la información nueva que se encuentre.

Anexo A



Propuesta de consentimiento informado para el uso de bevacizumab en oftalmología

INDICACIONES

Existen varias condiciones del ojo que están relacionadas al factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF, por sus siglas en inglés), como la degeneración macular relacionada a la edad (DMRE), edemas de la mácula refractarios al tratamiento que pueden ser secundarios a una oclusión venosa de la retina o a la retinopatía diabética. Sin tratamiento efectivo puede existir una pérdida severa y permanente de visión.

El uso de bevacizumab intravítreo es parte del tratamiento para estas enfermedades oculares relacionadas al VEGF. Aunque el uso de bevacizumab no está contenido en su rotulado de registro sanitario (uso “fuera de etiqueta”), existe abundante evidencia científica que sustenta que es de beneficio para tratar este tipo de enfermedades. Así, bevacizumab es el medicamento de mayor uso en el mundo para tratar este tipo de enfermedades oculares, y ha sido recomendado incluso por la Organización Mundial de Salud para ser incluido en las listas de medicamentos esenciales de los países. Así, el Perú lo ha incluido en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) (Resolución Ministerial N° 399-2015/MINSA), autorizado por la Autoridad Nacional de Salud a propuesta de la Autoridad Nacional de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios. Tomando en cuenta lo dispuesto por el ente rector, mediante Resolución del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (Resolución N° 006-IETSI-ESSALUD-2015) también se incluyó en el Petitorio de EsSalud al medicamento bevacizumab 25 mg/ml para el uso por la especialidad de oftalmología en enfermedades oftalmológicas relacionadas al factor de crecimiento endotelial vascular.

LIMITACIONES Y ADMINISTRACIÓN

El objetivo del tratamiento es prevenir la disminución progresiva de la visión central. Si bien algunos pacientes han mejorado la visión una vez realizado el tratamiento, la visión total no se restablece completamente. La vía de administración es la intravítrea mediante la aplicación de anestesia tópica. bevacizumab se inyecta en intervalos regulares (cada 4-6 semanas) y el oftalmólogo decide el número de dosis necesarias.

ALTERNATIVAS

Hasta la aparición de la nueva generación de drogas antiangiogénicas, como el bevacizumab, el tratamiento de elección para la DMRE era la terapia fotodinámica. Este tratamiento consiste en la inyección endovenosa de sustancias sensibles a determinado tipo de luz (láser rojo). Luego se enfoca un haz de láser sobre la lesión de la mácula y la sustancia previamente inyectada provoca el cierre de los vasos patológicos al inducir la formación de coágulos en su interior. El problema con la terapia fotodinámica es la elevada frecuencia de recidivas (reaparición de la lesión) y que los resultados visuales son más limitados que con el bevacizumab (muestran una menor pérdida visual respecto a los pacientes no tratados). Con bevacizumab, en cambio, existe una significativa proporción de pacientes (30 a 40%) que notan una mejoría en su visión.

Otra alternativa es la inyección de corticoides tanto a nivel intra-ocular como extra-ocular junto a la pared del ojo (esclera). Pero los corticoides pueden provocar un aumento de la presión ocular (glaucoma cortisónico) y catarata, además de las complicaciones descritas para todas las inyecciones intraoculares.

En el mercado peruano existen otros medicamentos similares al bevacizumab (Avastin) por su acción antiangiogénica y por sus riesgos / beneficios: ranibizumab (Lucentis) y el aflibercept (Eylia). Sin embargo, estos medicamentos no están aprobados en EsSalud.

COMPLICACIONES DE LA MEDICACIÓN E INYECCIÓN

Las complicaciones descritas de bevacizumab en pacientes con cáncer colo-rectal incluyen: perforación gástrica, hemorragias, fenómenos trombo-embólicos, hipertensión, proteinuria y fallo congestivo cardíaco. Pero la dosis, la vía de administración y la frecuencia de uso son distintos que en el uso para enfermedades oculares. En oftalmología la dosis es 400 veces menos, la vía de administración es intra-vítrea (no endovenosa) y la frecuencia de uso más espaciada.

Respecto a los eventos adversos relacionados con el uso de bevacizumab, el perfil de éstos es muy similar al de otros medicamentos usados en las enfermedades relacionadas al VEGF, como el ranibizumab. Así, en el caso de la inyección intravítrea hay que tener presente que el bevacizumab puede causar:

- Elevación transitoria de la presión intraocular.
- Infección intraocular.
- Catarata, por el traumatismo de la inyección o por acción del propio medicamento
- Existen otras complicaciones menos frecuentes pero susceptibles de provocar una disminución de visión. importante: sangrado, desprendimiento de retina.

Además, como cualquier medicamento, el bevacizumab puede causar reacciones alérgicas en un número pequeño de pacientes. Las manifestaciones de alergia incluyen: enrojecimiento, ampollas y erupciones en la piel, picor, sensación de ahogo y, raramente, muerte. Si el paciente tiene alguna alergia conocida a medicamentos debe comunicarla a su Médico tratante.

Cualquiera o todas estas complicaciones pueden disminuir o hacer que se pierda la visión. El médico tratante brindará en la medida de lo posible y lo conveniente un tratamiento de estas complicaciones. Si en el seguimiento del tratamiento notara alguna molestia o alteración relacionada a alguna potencial complicación, deberá ponerse en contacto con su Médico oftalmólogo o algún colega para el descarte o tratamiento respectivo.

RESPONSABILIDADES DEL PACIENTE

El paciente debe contactar con su oftalmólogo inmediatamente si se presentan las siguientes molestias: dolor, disminución de visión, dolor ocular a la luz, enrojecimiento del ojo diferente al causado por la inyección o secreción purulenta del ojo. Asimismo, no se debe frotar los ojos ni sumergirse durante al menos tres días.

Aunque la posibilidad de ocurrencia de complicaciones severas extra-oculares sea muy baja, usted deberá ser atendido en su centro de atención médica más cercano. Tener presente las siguientes manifestaciones: dolor abdominal con vómitos y estreñimiento, sangrado, dolor en el pecho, dificultades al hablar, dolor de cabeza importante o debilidad de alguna extremidad.

Yo, _____, identificado (a) con DNI N° _____,

en mi condición de paciente (padre, madre, representante legal del (de la) paciente: _____ con historia clínica N° _____,

autorizo al (los) Médico(s):

Dr. (a) _____

y

Dr. (a) _____ a realizar el procedimiento médico quirúrgico siguiente:

Declaro que:

- He comprendido la naturaleza de la intervención que el Médico oftalmólogo tratante me ha explicado y he podido formular las preguntas que he considerado oportunas.
- La intervención descrita es una de las indicaciones establecidas en oftalmología para el tratamiento de mi problema, y no existe contraindicación para su realización.
- He sido informado de los métodos alternativos de tratamiento, en caso de que los hubiese, al igual que las ventajas y desventajas de cada uno de ellos.
- He informado al Médico oftalmólogo de mis enfermedades generales y oculares, para la valoración de las posibles contraindicaciones.
- Puedo retirar la autorización para la intervención si lo estimo oportuno, sin que ello repercuta en los cuidados médicos.
- Soy consciente de los riesgos del tratamiento indicado, así como los derivados de la anestesia que en su caso se utilice.
- Soy consciente de que no existen garantías absolutas que el resultado de la intervención sea el más satisfactorio.

POR TANTO

En forma voluntaria y en pleno uso de mis facultades mentales, físicas y de mi entendimiento, libre de coerción o alguna otra influencia indebida y habiendo sido debidamente informado sobre el procedimiento médico - quirúrgico que necesito, doy mi consentimiento para que se me realice:

teniendo pleno conocimiento de los posibles beneficios, riesgos y complicaciones que podrían desprenderse de dicho acto médico.

Lima, _____ de _____ de 201__

Firma del paciente

D.N.I. _____

Firma del médico

C.M.P. _____

Anexo B

RECOMENDACIONES PARA LA PREPARACIÓN DE BEVACIZUMAB
 INYECCIÓN INTRAVÍTEA

(Recomendaciones para la preparación de bevacizumab inyección intravítrea. Informe N°09-DGPCFyT-IETSI-2018)

Tipo de Preparación	Preparado Magistral Estéril
Forma Farmacéutica	Inyectable
Composición Final	bevacizumab 2.5 mg (0,1 ml)
Rendimiento	Hasta 30 fracciones por cada frasco de bevacizumab 25 mg/ mL x 4 mL, considerando lo siguiente: <ul style="list-style-type: none"> - La pérdida de aproximadamente 0,4 mL por retención de líquido por las paredes y en el tapón de jebes del producto biológico - Separar 04 jeringas cargadas de bevacizumab 0,1 mL para control microbiológico.
Nivel de Riesgo	Preparado de riesgo medio , según la USP 41 y la matriz de riesgo para preparaciones estériles de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria.
Entorno aséptico	La preparación se realiza bajo técnica aséptica en una sala limpia clase ISO7 (International Organization for Standardization), dentro de una cabina de flujo laminar (CFL) clase ISO5, en un área independiente y limpia, provista con inyectores y extractores de aire filtrado mediante filtros HEPA (High Efficiency Particle Air), a presión negativa y que garantice conteo de partículas. El personal utilizará ropa apropiada para áreas limpias.
Materiales y equipo	<ul style="list-style-type: none"> - Jeringas de polipropileno x 1mL graduada de 0.1mL - Alcohol estéril en un envase descartable con dispersador - Tela no tejida compuesta por 55% celulosa y 45% poliéster (No usar gasas) - Agujas N° 20 a 21 G para extracción - Agujas N° 29 a 31 G para administración - Campo estéril para colocación de jeringas precargadas mientras se procede al empaquetado - Empaque secundario foto protector estéril para cubrir la jeringa - Empaque de plástico transparente para cubrir el empaque secundario - Etiquetas adhesivas grande pre-impresas - Cooler con gel refrigerante para transporte con termómetro que garantice temperatura de 2- 8°C
Método de preparación específico	1. Examinar visualmente la solución, la cual debe ser clara. No usar si la solución está opaca o presenta partículas extrañas.

	<p>2. Retirar el sello protector del vial y limpiar el tapón de goma con alcohol de 70°. Insertar una aguja N°20 a 21 en el centro del tapón de goma y extraer el contenido lentamente.</p> <p>3. La jeringa debe ser cargada hasta 0.1ml sin aire. Una vez cargada la jeringa se coloca la aguja N° 29/30/31 G.</p> <p>4. Se recomienda usar la misma aguja de extracción sin retirarla del tapón de goma del vial para llenar todas las jeringas de la misma sesión. De disponer, también se puede utilizar un dispositivo de transferencia.</p>
<p>Observaciones</p>	<ul style="list-style-type: none"> - No mezclar con otros productos, ni diluir. - No agitar para evitar la agregación de proteínas. - Evitar la formación de espuma o ingreso de aire en las jeringas porque podría favorecer la inestabilidad de las proteínas. En caso de presencia de espuma, dejar reposar por 5 minutos. - Desechar los sobrantes del vial.
<p>Etiquetado y empaque</p>	<p>Dentro de la CFL, introducir la jeringa cargada en el empaque secundario fotoprotector estéril y colocar una etiqueta autoadhesiva que debe llevar los siguientes datos:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Nombre del paciente ○ Nombre del producto biológico ○ Volumen final 0.1ml = 2.5 mg ○ Conservar de 2 - 8 °C ○ QF. Responsable de la preparación ○ Fecha y hora de preparación ○ Fecha y hora de caducidad <p>Finalmente, colocar en un empaque externo de plástico transparente el cual debe ser sellado. Se recomienda incluir a un personal en el área estéril para validar el volumen de las jeringas y el etiquetado del producto.</p>
<p>Control Microbiológico</p>	<p>Separar cuatro jeringas cargadas de forma aleatoria y enviarlas al servicio de patología o microbiología clínica en cadena de frío dentro de las 24 horas o dentro de las seis horas de no contar con cadena de frío para su mantenimiento y traslado.</p>
<p>Conservación y estabilidad</p>	<p>Conservar las jeringas cargadas refrigeradas (2 a 8°C) hasta un máximo de 12 horas, protegidas de la luz hasta su administración. De no contar con unidad de refrigeración adecuada, desechar las jeringas que no hayan sido utilizadas.</p> <p>Para casos en que se desee conservar hasta 9 días, considerar que el producto debe ser estar refrigerado (2 a 8°C) y protegido de la luz, siempre y cuando se cuente con las siguientes condiciones:</p>

	<ul style="list-style-type: none"> - Sala limpia clase ISO7 (International Organization for Standardization), dentro de una cabina de flujo laminar (CFL) clase ISO5, en un área independiente y limpia, provista con inyectores y extractores de aire filtrado mediante filtros HEPA (High Efficiency Particle Air), a presión negativa - Conteo de partículas. - Certificación de cabina de flujo laminar - Calificación del equipo de refrigeración a las temperaturas recomendadas - Validación de cadena de frío
Características del producto terminado	<p>Jeringas cargadas con líquido transparente e incoloro. El contenido no debe presentar turbidez, partículas en suspensión ni cristalización.</p>
Transporte y distribución	<p>Mantener la cadena de frío en Cooler con gel refrigerante para transporte con termómetro que garantice temperatura de 2- 8°C hasta el área del procedimiento médico.</p> <p>En el caso de disponer de refrigeración (2 a 8°C) en el servicio de administración, transferir inmediatamente del cooler y conservar considerando el tiempo de vida útil.</p>
Dosis de Administración	<p>bevacizumab 1.25 mg (0.05 ml)</p>

Anexo C

**RECOMENDACIONES REFERENCIALES SOBRE LA ADMINISTRACIÓN DE BEVACIZUMAB
MEDIANTE INYECCIÓN INTRAVITREA**

(Dictamen de Recomendación de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 01-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2018 Recomendaciones sobre la administración de bevacizumab mediante Inyección Intravítrea)

El presente anexo plasma las recomendaciones para que las unidades prestacionales de servicios de salud en las redes asistenciales a nivel nacional en EsSalud, o el área responsable de normar las prestaciones de salud en la institución, pueda tomarlas en cuenta en la generación de documentos y protocolos propios sobre la administración de bevacizumab intravítrea, según la normatividad vigente:

Diagnóstico/condición de salud	Degeneración macular relacionada a la edad (DMRE), edema macular diabético (EMD), y otras enfermedades oftalmológicas asociadas al factor de crecimiento endotelial vascular.
Grupo etario	Adultos.
Denominación del procedimiento	Inyección intravítrea.
Recomendaciones específicas pre-inyección	<ul style="list-style-type: none"> - Firma del “Consentimiento informado para el uso de bevacizumab en oftalmología” (Se encuentra disponible en la página web del IETSI¹ un modelo que puede ser tomado por la unidad prestadora de salud para la elaboración del propio). - Coordinación con el área de farmacia con la finalidad de tener a disposición las jeringas pre-cargadas con bevacizumab. - Verificación del paciente, procedimiento, agente y lugar correcto de aplicación. - Monitoreo de signos vitales y presión arterial. - Dilatación pupilar a criterio del oftalmólogo responsable del procedimiento.
Recomendaciones específicas durante el procedimiento de inyección	<p>Propuesta de secuencia del procedimiento*:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Anestesia tópica con proparacaína en solución oftalmológica al 0.5 % o lidocaína subconjuntival al 2 % en pacientes que lo requieran. 2) Aplicación de yodo povidona al 5 % en conjuntivas y al 10 % en márgenes de párpados. 3) Aplicación de blefaróstato o separador palpebral estéril. 4) Medición y marcado en la esclerótica de una distancia adecuada (3.5 mm en ojos afáquicos o pseudofáquicos y de

	<p>4 mm en ojos fáquicos) desde el limbo hacia la <i>pars</i> plana mediante compás oftalmológico estéril en el cuadrante temporal superior o inferior, según criterio del oftalmólogo responsable del procedimiento.</p> <p>5) Indicar al paciente la posición del globo ocular (se debe fijar la mirada en la dirección opuesta al cuadrante elegido de inyección).</p> <p>6) Inserción de la aguja (30 <i>gauge</i>) de forma perpendicular a la esclera.</p> <p>7) Administración lenta y constante de bevacizumab.</p> <p>8) Extracción suave de la aguja con presión en el sitio de punción mediante hisopo o aplicador estéril.</p> <p>9) Irrigación de la superficie ocular con solución salina.</p> <p>10) Administración de dos gotas de moxifloxacino al 0.5 %.</p> <p>11) Retiro del blefaróstato o separador palpebral estéril.</p> <p>12) Exploración de la percepción luminosa y visión de objetos del ojo tratado.</p> <p>13) Oclusión con parche ocular por dos a cuatro horas.</p>
<p>Recomendaciones específicas pos-inyección</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Indicar por escrito al paciente los síntomas y signos de alarma. - Aplicación de una gota de moxifloxacino al 0.5 % cuatro veces al día durante cuatro días. - Control al día siguiente del procedimiento.

¹. <http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/directivas/Propuesta-consentimiento-informado-bevacizumab.docx>

* El área responsable de las prestaciones, o cada unidad prestadora de servicios de salud que administra bevacizumab intravítreo debe valorar esta propuesta de secuencia de procedimiento con sus especialistas de tal manera que el protocolo resultante se ajuste a la realidad local.

VIII. REFERENCIAS

1. Jager RD, Mieler Wf Fau - Miller JW, Miller JW. Age-related macular degeneration. (1533-4406 (Electronic)).
2. Friedman DS, O'Colmain BJ, Munoz B, Tomany SC, McCarty C, de Jong PT, et al. Prevalence of age-related macular degeneration in the United States. *Archives of ophthalmology* (Chicago, Ill : 1960). 2004;122(4):564-72.
3. Wong WL, Su X, Li X, Cheung CM, Klein R, Cheng CY, et al. Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Global health*. 2014;2(2):e106-16.
4. World Health Organization. Global Data on Visual Impairments 20102012 November 2017]. Available from: <http://www.who.int/blindness/GLOBALDATAFINALforweb.pdf>.
5. Furtado JM, Lansingh VC, Carter MJ, Milanese MF, Pena BN, Gherzi HA, et al. Causes of blindness and visual impairment in Latin America. *Survey of ophthalmology*. 2012;57(2):149-77.
6. Limburg H, Espinoza R, Lansingh VC, Silva JC. Functional low vision in adults from Latin America: findings from population-based surveys in 15 countries. *Revista Panamericana de Salud Pública*. 2015;37:371-8.
7. Salomao SR, Cinoto RW, Berezovsky A, Araujo-Filho A, Mitsuhiro MR, Mendieta L, et al. Prevalence and causes of vision impairment and blindness in older adults in Brazil: the Sao Paulo Eye Study. *Ophthalmic epidemiology*. 2008;15(3):167-75.
8. Campos B, Cerrate A, Montjoy E, Dulanto Gomero V, Gonzales C, Tecse A, et al. Prevalencia y causas de ceguera en Perú: encuesta nacional. *Revista Panamericana de Salud Pública*. 2014;36:283-9.
9. Llerena Díaz AY, Pérez Rodríguez AE. Principales afecciones oftalmológicas en el municipio de Guanés, Pinar del Río. *Revista Cubana de Oftalmología*. 2010;23:122-35.
10. Herrera Añazco P, Díaz Sánchez MG, Palacios Guillén M, Núñez Talavera L, López Herrera A, Valencia Rodríguez J, et al. Compromiso ocular en pacientes en hemodialysis. *Acta Médica Peruana*. 2013;30:116-9.
11. Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, et al. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *Canadian Medical Association Journal*. 2010;182(18):E839-E42.
12. Ministerio de Salud. Documento técnico: Metodología para la de documento técnico elaboración guías de practica clínica. Lima, Perú: MINSA; 2015.
13. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *Bmj*. 2017;358:j4008.
14. Higgins JP, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* (Clinical research ed). 2011;343:d5928.
15. Wells G, Shea B, O'connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Ottawa (ON): Ottawa Hospital Research Institute; 2009. Available in March. 2016.
16. Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB, et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Annals of internal medicine*. 2011;155(8):529-36.
17. Andrews JC, Schünemann HJ, Oxman AD, Pottie K, Meerpohl JJ, Coello PA, et al. GRADE guidelines: 15. Going from evidence to recommendation—determinants

of a recommendation's direction and strength. *Journal of clinical epidemiology*. 2013;66(7):726-35.

18. Andrews J, Guyatt G, Oxman AD, Alderson P, Dahm P, Falck-Ytter Y, et al. GRADE guidelines: 14. Going from evidence to recommendations: the significance and presentation of recommendations. *Journal of clinical epidemiology*. 2013;66(7):719-25.